



SKRIPSI

**SINTESIS 5-BROMO-1-(4-BROMOBENZIL)
INDOLIN-2,3-DION DAN 5-BROMO-1-(4-
BROMOBENZIL)-3,3-DI(INDOLIL)INDOLIN-2-ON**

**NUR PASCA AIJIJIYAH
NRP 01211440000068**

**Dosen Pembimbing:
Prof. Mardi Santoso, Ph.D.**

**DEPARTEMEN KIMIA
Fakultas Ilmu Alam
Institut Teknologi Sepuluh Nopember
Surabaya 2018**



SCRIPT

**SYNTHESIS OF 5-BROMO-1-(4-BROMOBENZYL)
INDOLIN-2,3-DIONE AND 5-BROMO-1-(4-
BROMOBENZYL)-3,3-DI(INDOLYL)INDOLIN-2-
ONE**

**NUR PASCA AIJIJIYAH
NRP 01211440000068**

**Supervisor:
Prof. Mardi Santoso, Ph.D.**

**CHEMISTRY DEPARTMENT
Faculty of Science
Institut Teknologi Sepuluh Nopember
Surabaya 2018**

SINTESIS 5-BROMO-1-(4-BROMOBENZIL)INDOLIN-2,3-DION DAN 5-BROMO-1-(4-BROMOBENZIL)-3,3-DI(INDOLIL)INDOLIN-2-ON

SKRIPSI

Disusun untuk Memenuhi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Sains
pada
Program Studi S-1 Departemen Kimia
Fakultas Ilmu Alam
Institut Teknologi Sepuluh Nopember
Surabaya

Oleh:

NUR PASCA AIJJIYAH
NRP. 01211440000068

**DEPARTEMEN KIMIA
FAKULTAS ILMU ALAM
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER
SURABAYA
2018**

LEMBAR PENGESAHAN

SINTESIS 5-BROMO-1-(4-BROMOBENZIL)INDOLIN-2,3-DION DAN 5-BROMO-1-(4-BROMOBENZIL)-3,3-DI(INDOLIL)INDOLIN-2-ON

SKRIPSI

Oleh:

NUR PASCA AIJIJIYAH

NRP. 01211440000068

Surabaya, 19 Januari 2018

Menyetujui,
Pembimbing Tugas Akhir



Prof. Mardi Santoso, Ph.D.

NIP. 19650131 198910 1 001

Mengetahui,
Kepala Departemen Kimia



Prof. Dr. Didik Prasetyoko, M.Sc.

NIP. 19710616 199703 1 002

SINTESIS 5-BROMO-1-(4-BROMOBENZIL)INDOLIN-2,3-DION DAN 5-BROMO-1-(4-BROMOBENZIL)-3,3-DI(INDOLIL)INDOLIN-2-ON

Nama : Nur Pasca Aijijyah
NRP : 01211440000068
Departemen : Kimia
Pembimbing : Prof. Mardi Santoso, Ph.D.

Abstrak

Kanker menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas yang mempengaruhi populasi dunia, karena hingga kini pengobatan kanker masih memiliki kekurangan. Penelitian yang dilakukan bertujuan untuk mendapatkan senyawa-senyawa antikanker berupa dua turunan 5-bromoindol-2,3-dion: 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion dan 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on. Reaksi 5-bromoindol-2,3-dion, natrium hidrida, dan 4-bromobenzil bromida dalam *N,N*-dimetilformamida (DMF) anhidrat diperoleh senyawa 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion dengan rendemen 78%. Reaksi substitusi aromatik elektrofilik indola dengan 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion dalam metanol pada kondisi asam diperoleh 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on dengan rendemen 97%.

Kata Kunci: Sintesis, turunan 5-bromoindol-2,3-dion, anti kanker.

SYNTHESIS OF 5-BROMO-1-(4-BROMOBENZYL)INDOLIN-2,3-DIONE AND 5-BROMO-1-(4-BROMOBENZYL)-3,3-DI(INDOLYL)INDOLIN-2-ONE

Name : Nur Pasca Aijijiyah
NRP : 01211440000068
Department : Kimia
Supervisor : Prof. Mardi Santoso, Ph.D.

Abstract

Cancer has become the main cause of morbidity and mortality that affects population of the world, because until now there are some weakness for its treatment. This study aimed to obtain anticancer compounds in the form of two 5-bromoindol-2,3-dione derivatives: 5-bromo-1-(4-bromobenzyl)indolin-2,3-dione and 5-bromo-1-(4-bromobenzyl)-3,3-di(indolyl)indolin-2-one. The reaction of 5-bromoindol-2,3-dione, sodium hydride, and 4-bromobenzyl bromide in *N,N*-dimethylformamide-anhydrous obtained 5-bromo-1-(4-bromobenzyl)indolin-2,3-dione with a yield of 78%. The Electrophilic aromatic substitution reaction of indole with 5-bromo-1-(4-bromobenzyl)indolin-2,3-dione in metanol under acidic condition afforded 5-bromo-1-(4-bromobenzyl)-3,3-di(indolyl)indolin-2-one in 97% of yield.

Keywords: Synthesis, 5-bromoindol-2,3-dione derivatives, anticancer.

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur ke hadirat Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan naskah Tugas Akhir yang berjudul **“Sintesis 5-Bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion dan 5-Bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on”**. Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam menyusun naskah Tugas Akhir ini:

1. Prof. Mardi Santoso, Ph.D., selaku dosen pembimbing yang telah memberi arahan, masukan dan nasehat dalam penyusunan naskah ini.
2. Prof. Dr. Didik Prasetyoko, M.Sc. selaku kepala Departemen Kimia FMIPA ITS.
3. Sri Fatmawati, M.Sc., Ph.D. dan Hamzah Fansuri, MSi., Ph.D., selaku dosen wali yang telah memberi arahan dan nasehat selama tujuh semester perkuliahan.
4. Prof. Dr. Taslim Ersam, MS., selaku kepala Laboratorium Kimia Bahan Alam dan Sintesis yang telah memberikan banyak nasehat kepada penulis.
5. Ibu Lidya Tumewu dari Universitas Airlangga atas bantuan analisis hasil penelitian dengan spektrofotometer NMR.
6. Mas Erfan dari Departemen Kimia Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya atas bantuan analisis hasil penelitian dengan spektrofotometer IR.
7. Mbak Rose, Bu Healthy, Mbak Eris, Pak Theo dan warga Laboratorium NPSC yang telah banyak membantu penulis selama proses penelitian di Laboratorium Kimia Bahan Alam dan Sintesis.
8. Dyah Ayu Titisari, teman seperjuangan penulis yang banyak membantu dan menemani penulis dalam rangka melancarkan proses penelitian penulis.

9. Lulut, Reni, dan Trisna, teman-teman seperjuangan penulis saat penelitian di Laboratorium Kimia Bahan Alam dan Sintesis.
10. Teman-teman “Raja Bebeb” yang selalu memberi semangat dan terkadang menjadi teman untuk menetap hingga larut malam di kampus.
11. Fila Oxi Wardhani, teman yang membantu penulis untuk melepas kepenatan.
12. Bapak, Ibu, Adik yang selalu memberi motivasi, dukungan, dan doa.
13. Teman-teman Kimia 2014 (GALAXY) yang telah menjadi keluarga kedua penulis dan membawa banyak suka duka dalam hari-hari penulis selama berkuliah di ITS.
14. Semua pihak yang mendukung terselesaikannya naskah ini.

Saran yang membangun penulis harapkan agar naskah Tugas Akhir ini menjadi lebih baik. Penulis juga berharap semoga naskah Tugas Akhir ini dapat bermanfaat dan memberi tambahan ilmu bagi pembaca. Amin.

Surabaya, 05 Januari 2018

Penulis

Bismillahirrohmanirrohim
Karya ini saya persembahkan untuk
Bapak, Ibu, Adik, dan keluarga besar saya serta teman-teman
GALAXY 2014

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	iv
Abstrak	v
Abstract	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Permasalahan.....	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Indola (2)	7
2.2 Isatin (1).....	7
2.3 Identifikasi Struktur Hasil Sintesis	9
2.3.1 Identifikasi Struktur dengan Spektrometer NMR.....	9
2.3.2 Identifikasi Struktur dengan Spektrometer Inframerah (IR).....	11
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	13
3.1 Alat dan Bahan	13

3.1.1 Alat	13
3.1.2 Bahan	13
3.2 Prosedur Penelitian	13
3.2.1 Sintesis 5-Bromo-1-(4-bromobenzil) indolin-2,3-dion (8)	13
3.2.2 Sintesis 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3- di(indolil) indolin-2-on (9)	14
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	17
4.1 Sintesis 5-Bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3- dion (8).....	17
4.2 Sintesis 5-Bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3- di(indolil)indolin-2-on (9).....	23
BAB V KESIMPULAN.....	31
5.1 Kesimpulan.....	31
5.2 Saran.....	31
DAFTAR PUSTAKA	33
LAMPIRAN.....	37
RIWAYAT PENULIS	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1 Retrosintesis dua turunan 5-bromoindol-2,3-dion (8 , 9).....	6
Gambar 2.1 Reaksi substitusi elektrofilik pada sintesis 3-(indol-3-il)-1,3-difenilpropan-1-on (12).....	7
Gambar 2.2 Reaksi <i>N</i> -alkilasi pada sintesis 5-bromo-1-etilindolin-2,3-dion (14)	9
Gambar 4.1 Hasil pemantauan reaksi dengan KLT, sintesis senyawa 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (8)	18
Gambar 4.2 Hasil uji kemurnian dengan KLT, senyawa 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (8) hasil sintesis	18
Gambar 4.3 Spektrum ¹ H-NMR 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-indolin-2,3-dion (8) hasil sintesis	19
Gambar 4.4 Spektrum ¹³ C-NMR 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-indolin-2,3-dion (8) hasil sintesis	21
Gambar 4.5 Spektrum inframerah 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-indolin-2,3-dion (8) hasil sintesis	21
Gambar 4.6 Usulan mekanisme reaksi pembentukan 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (8)	23
Gambar 4.7 Hasil pemantauan reaksi dengan KLT, sintesis senyawa 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (9)	24

Gambar 4.8	Hasil uji kemurnian dengan KLT, 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (9) hasil sintesis.....	25
Gambar 4.9	Spektrum ^1H -NMR 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (9) hasil sintesis	26
Gambar 4.10	Spektrum inframerah 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (9) hasil sintesis	26
Gambar 4.11	Spektrum ^{13}C -NMR 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (9) hasil sintesis	28
Gambar 4.12	Usulan mekanisme reaksi pembentukan 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (9).....	30

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1	Data IC ₅₀ senyawa (5a—j) terhadap sel kanker leukemia (jurkat).....	3
Tabel 1.2	Data IC ₅₀ senyawa (6a—b) terhadap sel kanker payudara (MCF-7) dan kanker hati (HepG2).....	4
Tabel 1.3	Data IC ₅₀ senyawa (6a—c) terhadap sel kanker payudara (MDA-MB 231)	4
Tabel 1.4	Data IC ₅₀ senyawa (7a—d) terhadap sel kanker servik (HeLa) dan kanker payudara (MCF-7)	5
Tabel 2.1	Data pergeseran kimia (δ) ¹ H-NMR (dalam ppm) ...	10
Tabel 2.2	Data pergeseran kimia (δ) ¹³ C-NMR (dalam ppm) ..	10
Tabel 2.3	Daerah serapan gugus fungsi pada spektrometer inframerah	11
Tabel 4.1	Perbandingan data ¹ H-NMR indolin-2,3-dion (8) hasil sintesis terhadap indolin-2,3-dion (16).....	20
Tabel 4.2	Perbandingan data ¹³ C-NMR indolin-2,3-dion (8) hasil sintesis terhadap indolin-2,3-dion (16).....	22
Tabel 4.3	Perbandingan data ¹ H-NMR indolin-2-on (9) hasil sintesis terhadap indolin-2-on (6d)	27
Tabel 4.4	Perbandingan data ¹³ C-NMR indolin-2-on (9) hasil sintesis terhadap indolin-2-on (6d)	29

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN A. SKEMA KERJA	37
A.1 Sintesis 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (8)	37
A.2 Sintesis 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (9)	38
LAMPIRAN B. PERHITUNGAN RENDEMEN HASIL SINTESIS	39
B.1 Sintesis 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (8)	39
B.2 Sintesis 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (9)	40

BAB I

PENDAHULUAN

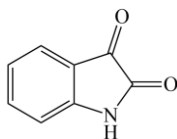
1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan suatu kondisi dimana sel kehilangan pengendalian dan mekanisme normalnya sehingga mengalami pertumbuhan yang tidak normal, cepat, dan tidak terkendali (Diananda, 2009). Sel ini memiliki kemampuan untuk menyerang jaringan biologis yang lain, baik dengan pertumbuhan langsung di jaringan yang bersebelahan (invasi) atau dengan migrasi sel ke tempat yang jauh (metastasis) (Sunaryati, 2011). World Cancer Report (2014) melaporkan bahwa kanker menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas yang mempengaruhi populasi dunia. Data pada tahun 2012 menunjukkan bahwa terdapat 14,1 juta kasus kanker dan 8,2 juta kematian yang disebabkan oleh kanker. Kanker paru-paru (13%), payudara (11,9%), kolorektal (9,7%), dan prostat (7,9%) adalah penyakit kanker yang paling umum terjadi di seluruh dunia (Stewart dan Wild, 2014). Selain itu, berdasarkan hasil riset kesehatan dasar (2013) dilaporkan bahwa jumlah keseluruhan kanker yang terjadi di Indonesia sebesar 1,4 per 1000 penduduk dimana jumlah penderita perempuan lebih tinggi dari laki-laki.

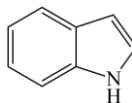
Pengobatan kanker dilakukan dengan pembedahan atau operasi, radioterapi dengan menggunakan radiasi pengion untuk merusak sel kanker, dan kemoterapi (Syam dkk, 2015). Akan tetapi ketiga pengobatan tersebut masih memiliki kelemahan (Anggrianti, 2008), sehingga diperlukan pengembangan senyawa-senyawa antikanker baru yang lebih baik (Husniati dan Hanafi, 2010).

Indolin-2,3-dion atau isatin (**1**) merupakan turunan indola (**2**) yang banyak dijumpai dalam cairan dan jaringan manusia dan mamalia, yang kemungkinan besar sebagai hasil jalur metabolisme triptofan (**3**) (Teng dkk, 2016). Vine dkk (2007) melaporkan

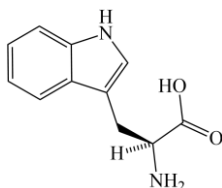
bahwa isatin (**1**) menunjukkan aktivitas terhadap sel kanker leukemia (U937) dengan nilai IC_{50} sebesar 565 mM, dan adanya gugus bromo pada 5-bromoindolin-2,3-dion (**4**) dapat meningkatkan bioaktivitasnya sebesar 8 kali lipat daripada isatin (**1**) sebagaimana ditunjukkan dengan nilai IC_{50} sebesar 64,5 mM terhadap sel kanker leukemia (U937).



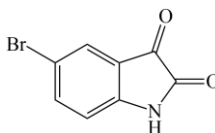
(1)



(2)

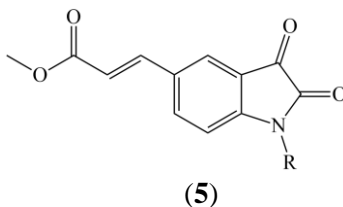


(3)



(4)

Teng dkk (2016) mengkaji pengaruh gugus pensubstitusi pada posisi N-1 pada unit isatin (**5**) terhadap bioaktivitasnya sebagai antikanker pada sel kanker leukemia (jurkat) dengan nilai IC_{50} sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 1.1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dengan adanya gugus *N*-benzil dapat meningkatkan bioaktivitas, IC_{50} untuk senyawa (**5a**) sebesar $0,20 \pm 0,06 \mu\text{M}$ sedangkan senyawa (**5b**) sebesar $0,07 \pm 0,04 \mu\text{M}$. Gugus pensubstitusi fenil dari gugus *N*-benzil dapat menaikkan dan menurunkan aktivitas antikanker. Adanya gugus halogen dapat menurunkan bioaktivitasnya kecuali gugus bromo. Selain itu, posisi gugus bromo juga dapat mempengaruhi bioaktivitas sebagaimana posisi gugus bromo pada posisi *para* yang dapat meningkatkan bioaktivitas dengan nilai IC_{50} sebesar $0,06 \pm 0,01 \mu\text{M}$.



Tabel 1.1 Data IC₅₀ senyawa (**5a—j**) terhadap sel kanker leukemia (jurkat)

Senyawa	R	IC ₅₀ (μM)	% Rendemen
		Jurkat	
(5a)	H	0,20 ± 0,06	70%
(5b)	CH ₂ C ₆ H ₅	0,07 ± 0,04	44%
(5c)	CH ₂ C ₆ H ₄ F ^a	0,38 ± 0,09	43%
(5d)	CH ₂ C ₆ H ₄ CN ^a	0,08 ± 0,01	40%
(5e)	CH ₂ C ₆ H ₄ CF ₃ ^a	0,36 ± 0,09	44%
(5f)	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl ^a	0,26 ± 0,18	45%
(5g)	CH ₂ C ₆ H ₃ Cl ^b Cl ^a	0,85 ± 0,10	39%
(5h)	CH ₂ C ₆ H ₄ Br ^a	0,06 ± 0,01	40%
(5i)	CH ₂ C ₆ H ₄ Br ^b	0,12 ± 0,005	38%
(5j)	CH ₂ C ₆ H ₄ Br ^c	0,80 ± 0,37	36%

^a Substitusi pada posisi *para*. ^b Substitusi pada posisi *meta*.

^c Substitusi pada posisi *orto*.

Trisindolina (**6a**) merupakan senyawa trimer indola yang diisolasi dari bakteri *Vibrio* sp. pada karang laut *Hyrtios altum* yang diambil dari Pulau Aragusuku, Okinawa (Kobayashi dkk, 1994). Senyawa ini dilaporkan memiliki aktivitas antikanker terhadap sel kanker rahim (MES-SA) dan kanker kolorektal (HCT-15) dengan nilai IC₅₀ 3,51 ± 0,03 μM dan 6,63 ± 0,43 μM (Yoo dkk, 2008).

Kamal dkk (2010) melaporkan bahwa adanya gugus fluoro pada 5-fluoro-3,3-di(indolil)indolin-2on (**6b**) dapat meningkatkan sitotoksitas senyawa terhadap sel kanker payudara (MCF-7) dan kanker hati (HepG2) daripada 3,3-di(indolil)indolin-2-on (**6a**)

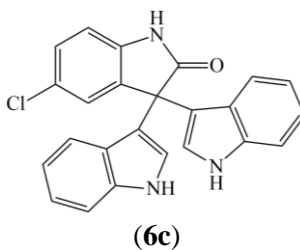
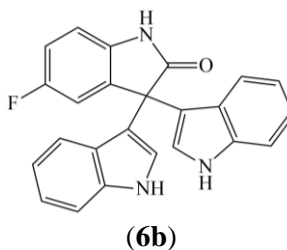
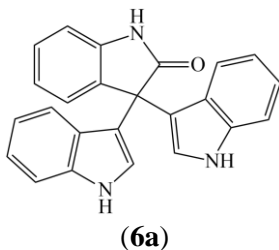
dengan nilai IC_{50} sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 1.2. Reddy dkk (2012) melaporkan bahwa adanya gugus kloro pada 5-kloro-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**6c**) dapat meningkatkan sitotoksitas senyawa secara signifikan terhadap sel kanker payudara (MDA-MB 231) daripada 3,3-di(indolil)indolin-2-on (**6a**) dengan nilai IC_{50} sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 1.3.

Tabel 1.2 Data IC_{50} senyawa (**6a—b**) terhadap sel kanker payudara (MCF-7) dan kanker hati (HepG2)

Senyawa	IC_{50} (μM)	
	MCF-7	HepG2
(6a)	49,8	20,4
(6b)	23,6	6,6

Tabel 1.3 Data IC_{50} senyawa (**6a—c**) terhadap sel kanker payudara (MDA-MB 231)

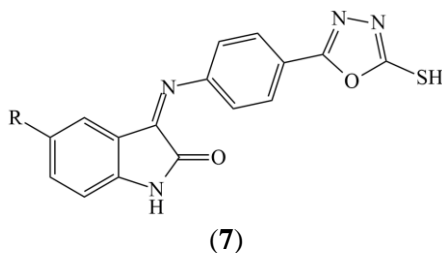
Senyawa	IC_{50} (μM)
(6a)	>100
(6c)	9,99 \pm 0,20



Gudipati dkk (2011) melaporkan bahwa adanya gugus halogen pada turunan 3-{4-(5-mercapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenilimino} indolin-2-on (**7**) dapat meningkatkan sitotoksitas senyawa terhadap sel kanker servik (HeLa) dan kanker payudara (MCF-7) daripada 3-{4-(5-mercapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenilimino} indolin-2-on (**7a**) dengan nilai IC_{50} sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 1.4.

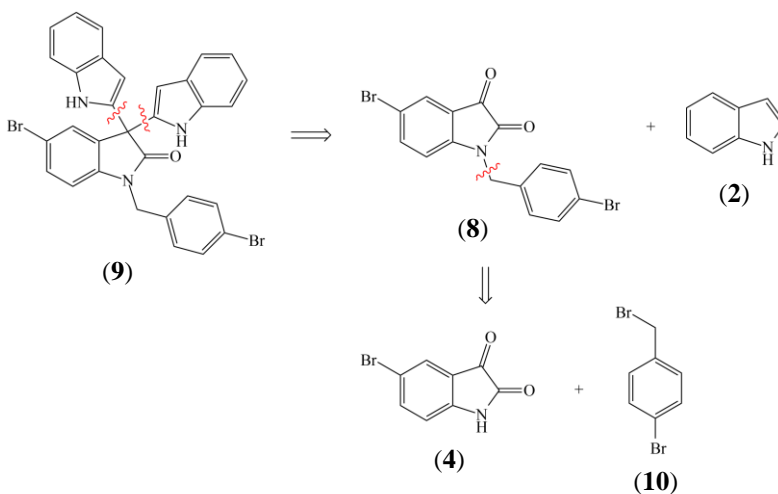
Tabel 1.4 Data IC_{50} senyawa (**7a—d**) terhadap sel kanker servik (HeLa) dan kanker payudara (MCF-7)

Senyawa	R	IC_{50} (μ M)	
		HeLa	MCF-7
(7a)	H	25,47	33,62
(7b)	F	11,99	15,57
(7c)	Cl	12,84	16,68
(7d)	Br	10,64	16,06



Studi literatur tersebut memberikan inspirasi untuk mensistesis dua turunan 5-bromoindol-2,3-dion (**4**) yang sangat berpotensi untuk dikembangkan sebagai antikanker. Studi literatur yang telah dilakukan mendapatkan bahwa 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (**8**) dan 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**9**) belum pernah disintesis dan diungkap bioaktivitasnya. Dua turunan 5-bromoindol-2,3-dion (**4**) dimungkinkan dapat disintesis dengan

pendekatan analisis retrosintesis sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 1.1.



Gambar 1.1 Retrosintesis dua turunan 5-bromoindol-2,3-dion (**8**, **9**)

1.2 Permasalahan

Berdasarkan latar belakang tersebut, permasalahan yang diangkat dalam penelitian ini adalah bagaimana mensintesis dua turunan 5-bromoindol-2,3-dion (**8**, **9**) dengan pendekatan analisis retrosintesis seperti dapat dilihat pada Gambar 1.1.

1.3 Tujuan Penelitian

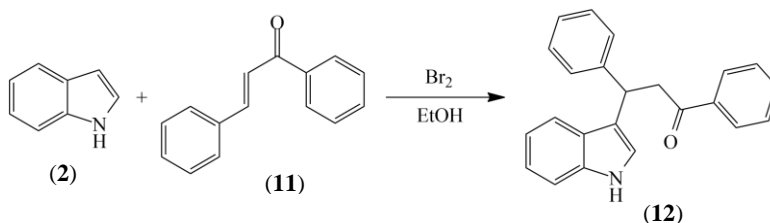
Penelitian yang dilakukan bertujuan untuk mendapatkan dua turunan 5-bromoindol-2,3-dion (**8**, **9**).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Indola (2)

Struktur cincin indola (2) merupakan struktur heterosiklik yang melimpah dan banyak ditemukan dalam berbagai senyawa alami maupun sintesis yang memiliki aktivitas biologis seperti antikanker, antibakteri, dan anti-inflamatori (Inman dan Moody, 2013). Sintesis turunan indola (2) banyak dilakukan pada bagian cincin pirola melalui reaksi substitusi elektrofilik dikarenakan bagian ini lebih kaya elektron dibandingkan dengan cincin benzena (Joule dan Mills, 2000). Salah satu contoh substitusi elektrofilik adalah reaksi antara indola (2) dan (*E*)-kalkona (11) dengan katalis bromida yang menghasilkan 3-(indol-3-il)-1,3-difenilpropan-1-on (12) sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 2.1.

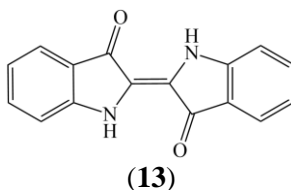


Gambar 2.1 Reaksi substitusi elektrofilik pada sintesis 3-(indol-3-il)-1,3-difenilpropan-1-on (12)

2.2 Isatin (1)

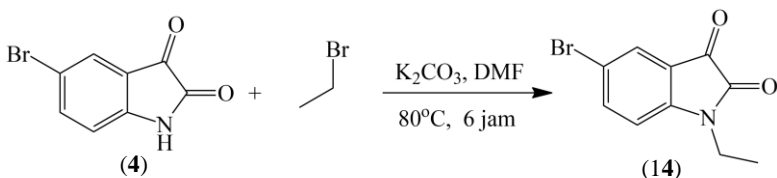
Isatin (1) merupakan turunan indola (2) yang banyak dijumpai dalam cairan dan jaringan manusia dan mamalia, yang kemungkinan besar sebagai hasil metabolisme triptofan (3). Modifikasi struktur isatin (1) diperoleh turunan-turunan isatin yang menunjukkan berbagai aktivitas biologis seperti antikanker, antidepresan, antikonvulsan, antijamur, anti-HIV, anti-inflamatori (Teng dkk, 2016).

Isatin (**1**) pertama kali diperoleh Erdmann dan Laurent pada tahun 1840 sebagai hasil oksidasi pewarna indigo (**13**) dengan asam nitrat dan asam kromat (Ziarani dkk, 2015). Isatin (**1**) sebagai bahan alam ditemukan pada tanaman dari genus *Isatis*, *Calanthe discolor* LINDL. dan *Couroupita guianensis* Aubl. (da Silva dkk, 2001).



Gugus pensubstitusi pada posisi C5 cincin isatin (**1**) seperti halogen diketahui dapat meningkatkan aktivitas biologis diantaranya antibakteri, antituberkular, dan antikanker (Pakravan dkk, 2013). Hingga kini banyak metode yang dikembangkan untuk sintesis turunan isatin diantaranya melalui reaksi *N*-alkilasi (Ziarani dkk, 2015). Contoh reaksi *N*-alkilasi adalah pada sintesis 5-bromo-1-benzilindolin-2,3-dion (**14**) sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 2.2. Reaksi tersebut mengikuti mekanisme reaksi S_N2 dengan tahapan sebagai berikut (Sastrohamidjojo, 2014):

1. Pembentukan anion 5-bromoindol-2,3-dion (**4**) melalui reaksi antara 5-bromoindol-2,3-dion (**4**) dengan kalium karbonat.
2. Anion 5-bromoindol-2,3-dion (**4**) selanjutnya sebagai nukleofil menyerang atom karbon pada etil bromida yang bermuatan parsial positif dimana pengikatan nukleofil dan pelepasan atom bromo pada atom karbon tersebut terjadi secara bersamaan.



Gambar 2.2 Reaksi *N*-alkilasi pada sintesis 5-bromo-1-etilindolin-2,3-dion (**14**)

2.3 Identifikasi Struktur Hasil Sintesis

2.3.1 Identifikasi Struktur dengan Spektrometer NMR

Spektrometer NMR merupakan alat utama yang digunakan dalam identifikasi struktur senyawa organik. Spektrometer NMR dimanfaatkan untuk mempelajari interaksi senyawa dengan inti tertentu seperti 1H dan ^{13}C yang ditempatkan dalam medan magnet sangat kuat dengan gelombang radio. Inti tersebut akan menyerap energi melalui proses yang disebut resonansi magnetik yang terkuantisasi. Hasil identifikasi dengan spektrometer NMR dapat diperoleh spektra 1H -NMR yang memberikan informasi mengenai jumlah, jenis dan susunan atom hidrogen dalam suatu molekul, dan spektra ^{13}C -NMR yang memberikan informasi mengenai kerangka karbon (Hart, 2003), jenis karbon serta lingkungan elektronik pada karbon dalam suatu senyawa organik (Supratman, 2010).

Identifikasi dengan spektrometer NMR menggunakan senyawa standar atau pembanding berupa tetrametilsilan (TMS). Senyawa ini inert, tidak larut dalam air, serta sifat Si yang elektropositif menyebabkan hampir seluruh proton dan karbon pada senyawa organik beresonansi pada medan yang lebih rendah dari TMS (Supratman, 2010). Pelarut yang digunakan untuk identifikasi harus inert dan tidak mengandung proton seperti deuterokloroform ($CDCl_3$), aseton- d_6 (CD_3COCD_3) dan heksadeterobenzena (C_6D_6) (Breitmaier dan Voelter, 1987). Frekuensi pergeseran suatu proton terhadap TMS bergantung pada besarnya medan magnet eksternal yang digunakan, semakin besar

medan magnet maka semakin besar frekuensi pergeseran proton dari TMS. Parameter yang tidak bergantung pada besarnya medan magnet eksternal adalah pergeseran kimia yang disimbolkan dengan δ , yang merupakan perbandingan antara pergeseran TMS (Hz) terhadap frekuensi spektrometer NMR yang digunakan (dalam MHz) (Carey, 2000). Data pergeseran kimia untuk ^1H -NMR dilihat pada Tabel 2.1 sedangkan data untuk ^{13}C -NMR dapat dilihat pada Tabel 2.2 (Bruice, 2004).

Tabel 2.1 Data pergeseran kimia (δ) ^1H -NMR (dalam ppm)

Jenis Proton	Pergeseran Kimia	Jenis Proton	Pergeseran Kimia
$(\text{CH}_3)_4\text{Si}$	0	ArH	6,5—8,0
RCH_3	0,7—0,9	RCHO	9,0—10
R_2CH_2	1,2—1,6	RCH_2I	2,5—4,0
R_3CH	1,4—1,8	RCH_2Br	2,5—4,0
RCOCH_3	2,0—2,4	RNH_2	1,5—4,0
Ar-CH_3	2,4—2,7	ROH	2,5—5,0
$\text{RC}\equiv\text{CH}$	2,5—3,0	ArOH	4,0—7,0
ROCH_3	3,3—4,0	RCOOH	10,0—12,0
$\text{R}_2\text{C}=\text{CH}_2$	4,6—5,0	$\text{R}_2\text{C}=\text{CHR}$	4,6—5,7

Tabel 2.2 Data pergeseran kimia (δ) ^{13}C -NMR (dalam ppm)

Jenis Karbon	Pergeseran Kimia	Jenis Karbon	Pergeseran Kimia
$(\text{CH}_3)_4\text{Si}$	0	$\text{R}_3\text{C}-\text{Br}$	25—65
RCH_3	8—35	$\text{R}_3\text{C}-\text{Cl}$	35—80
R_2CH_2	15—50	$\text{R}_3\text{C}-\text{N}$	40—60
R_3CH	20—60	$\text{R}_3\text{C}-\text{O}$	50—80
CR_4	30—40	RCHO	190—200
$\text{RC}\equiv\text{CH}$	65—85	RCOR	205—220
$\text{R}=\text{CH}_2$	100—150	RCO_2H	175—185
ArC, ArCH	110—170	RCO_2R	165—175

2.3.2 Identifikasi Struktur dengan Spektrometer Inframerah (IR)

Spektrometer inframerah merupakan peralatan yang dimanfaatkan untuk identifikasi gugus fungsi dan jenis ikatan suatu molekul (Pavia dkk, 1990) yang didasarkan pada interaksi antara molekul dengan radiasi elektromagnetik. Radiasi inframerah menyebabkan gugus dari suatu molekul bervibrasi. Suatu molekul akan menyerap radiasi inframerah pada frekuensi tertentu yang sesuai dengan karakteristik atom dan ikatan pada gugus fungsi dalam molekul tersebut (Solomons, 2014). Puncak serapan khas gugus fungsi pada inframerah dapat dilihat pada Tabel 2.3 (Silverstein, 2005; McMurry, 2008).

Tabel 2.3 Daerah serapan gugus fungsi pada spektrometer inframerah

Gugus Fungsi	Serapan (cm ⁻¹)
C—H (aromatik)	3000-3050
=C—H	3000-3100
C—H sp ³	2840-2980
-C=C- (alkena)	1640-1680
-C=C- (terkonjugasi cincin aromatik)	1620-1640
-C=C- (aromatik)	1500-1600
<i>trans</i> -RCH=CHR	960-975
C(O)NH (amida)	3300-3450
N—H	3300-3500
C=O (Keton)	1670-1780
C=O (Amida)	1630-1690
C—N	1030-1230
C—Br	500-800

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Alat dan Bahan

3.1.1 Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian adalah gelas beker, gelas ukur, corong, pinset, botol vial, vial mikrolab (1,5 mL), batang pengaduk magnetik, *stirrer* Philip Harris MS12, pipet tetes, kaca arloji, pipa kapiler, spatula, labu alas bulat, desikator, statif, klem, kertas saring, *chamber* KLT, plat kromatografi lapis tipis (KLT) silika gel 60 GF₂₅₄ (Merck, 1055540001), neraca analitik Fujitsu FS-AR210, lampu UV (panjang gelombang 254 dan 365 nm), *melting point apparatus* Fisher John, spektrometer FT-IR Shimadzu 8400S, spektrometer NMR Delta2_NMR Jeol Resonance 400 MHz dan JNM-ECZ500R Jeol Resonance 500 MHz.

3.1.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah 5-bromoindol-2,3-dion (**4**) (Aldrich, 476994), natrium hidrida (Merck, 814552), *N,N*-dimetilformamida (DMF) (Merck, 1030531000), 4-bromobenzil bromida (**10**) (Aldrich, 112186), indola (**2**) (Merck, 1047300010), metanol (Fulltime, 6501-04), asam sulfat pekat (SAP Chemicals), akuades, etil asetat (Fulltime, 6801-04), *n*-heksana (Merck, 1043672500), deuterokloroform (Merck, 1024452500) (CDCl₃), dimetil sulfoksida (DMSO-*d*₆) (Merck, 1029521000).

3.2 Prosedur Penelitian

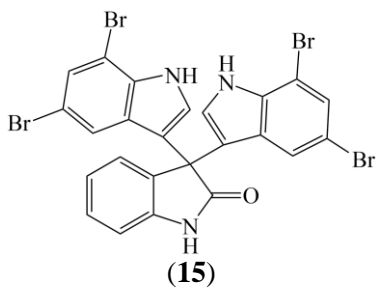
3.2.1 Sintesis 5-Bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (8)

Sintesis 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (**8**) dilaksanakan dengan mengadaptasi prosedur sintesis 5-(2-karboksietenil)isatin (**5**) (Teng dkk, 2016). Larutan 5-bromoindol-2,3-dion (**4**) (0,23 gram; 1,02 mmol) dalam DMF anhidrat (15 mL)

ditambah natrium hidrida (0,043 gram; 1,79 mmol) dan diaduk pada temperatur kamar selama 15 menit. Hasil reaksi selanjutnya ditambahkan 4-bromobenzil bromida (**10**) (0,26 gram; 1,04 mmol), dan diaduk lebih lanjut pada temperatur kamar selama empat jam (reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT). Campuran hasil reaksi ditambah air dingin (20 mL) dan ditempatkan dalam penangas es selama 25 menit. Endapan yang diperoleh disaring, dicuci dengan air dingin (2x10 mL), dan dikeringkan dalam desikator. Hasil sintesis yang diperoleh diuji kemurnian dengan KLT dan titik leleh. Hasil sintesis yang telah murni ditimbang, serta diidentifikasi dengan spektrometer NMR (^1H , ^{13}C), dan IR, serta dihitung rendemennya.

3.2.2 Sintesis 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (9)

Sintesis 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**9**) dilaksanakan dengan mengadaptasi prosedur sintesis 3,3'-di(5,7-dibromoindol-3-il)-indolin-2-on (**15**) (Mustikasari dan Santoso, 2013). Larutan indola (**2**) (0,12 gram; 1,02 mmol) dan 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (**8**) (0,19 gram; 0,48 mmol) dalam metanol (15 mL) ditambah dua tetes asam sulfat pekat, dan diaduk pada suhu kamar selama dua jam (reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT). Campuran hasil reaksi ditambah air dingin (20 mL) dan ditempatkan dalam penangas es selama 25 menit. Endapan yang diperoleh disaring, dicuci dengan air dingin (2x10 mL), dan dikeringkan dalam desikator. Hasil sintesis yang diperoleh diuji kemurnian dengan KLT dan titik leleh. Hasil sintesis yang telah murni ditimbang, serta diidentifikasi dengan spektrometer NMR (^1H , ^{13}C), dan IR, serta dihitung rendemennya.



“Halaman ini sengaja dikosongkan”

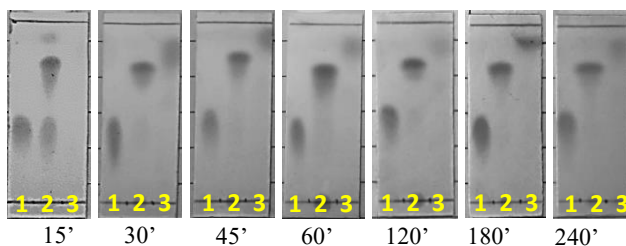
BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Sintesis 5-Bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (8)

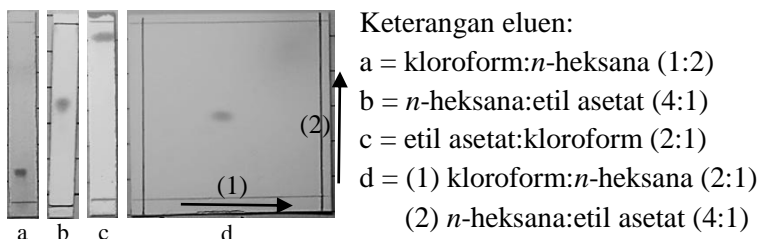
Sintesis 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (8) dilakukan dengan reaksi *N*-alkilasi yang dilakukan dengan dua tahap reaksi. Tahap pertama sintesis melibatkan reaksi 5-bromoindol-2,3-dion (4) dengan natrium hidrida dalam pelarut DMF anhidrat pada suhu kamar selama 15 menit. Hasil reaksi tahap pertama ditambahkan 4-bromobenzil bromida (10), dan diaduk lebih lanjut pada suhu kamar selama empat jam. Reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT dan memberikan hasil sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.1. Hasil pemantauan reaksi menunjukkan bahwa hasil reaksi telah terbentuk pada menit ke-15 yang ditandai dengan adanya noda yang mempunyai *R_f* berbeda dengan *R_f* 5-bromoindol-2,3-dion (4) dan 4-bromobenzil bromida (10). Hasil pemantauan reaksi pada menit ke-30 sampai 180 menunjukkan bahwa noda 5-bromoindol-2,3-dion (4) dan 4-bromobenzil bromida (10) semakin menipis, dan pada menit ke-240 kedua noda pereaksi telah hilang pada noda hasil reaksi. Hal ini menunjukkan bahwa reaksi telah berlangsung tuntas.

Hasil sintesis selanjutnya ditambah dengan air dingin dan ditempatkan ke dalam penangas es. Endapan yang terbentuk disaring, dicuci dengan air dingin, dan dikeringkan dalam desikator sehingga diperoleh padatan jingga sebanyak 0,31 gram. Uji kemurnian hasil sintesis dengan KLT dan KLT dua dimensi menunjukkan noda tunggal yang mengindikasikan bahwa hasil sintesis sebagai senyawa murni, sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.2. Uji kemurnian hasil sintesis tersebut diperkuat dengan uji titik leleh yang menunjukkan titik leleh pada rentang 149-150°C. Senyawa dianggap murni dengan rentang titik leleh 1-2°C (Hart dkk, 2012).



Keterangan: 1 = 5-Bromoindol-2,3-dion (**4**)
 2 = Hasil reaksi
 3 = 4-bromobenzil bromida (**10**)
 Eluen = *n*-heksana:etil asetat (2:1)

Gambar 4.1 Hasil pemantauan reaksi dengan KLT, sintesis senyawa 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (**8**)



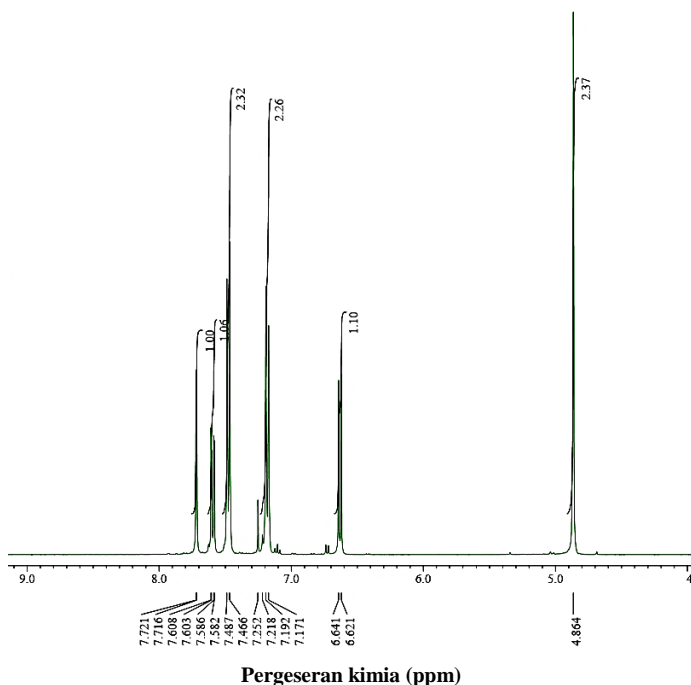
Keterangan eluen:

a = kloroform:*n*-heksana (1:2)
 b = *n*-heksana:etil asetat (4:1)
 c = etil asetat:kloroform (2:1)
 d = (1) kloroform:*n*-heksana (2:1)
 (2) *n*-heksana:etil asetat (4:1)

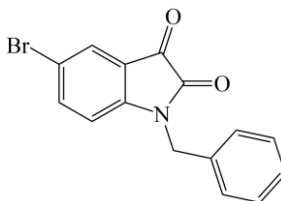
Gambar 4.2 Hasil uji kemurnian dengan KLT, senyawa 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (**8**) hasil sintesis

Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis dengan spektrometer NMR (dalam pelarut CDCl_3) memberikan spektrum ^1H -NMR sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.3 yang sesuai dengan struktur 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (**8**). Spektrum tersebut dengan jelas menunjukkan bahwa sinyal proton gugus NH pada pergeseran kimia (δ) 11,25 ppm tidak nampak (Teng dkk, 2016) yang mengindikasikan bahwa reaksi *N*-alkilasi telah berhasil. Hal ini diperkuat dengan adanya sinyal singlet pada δ 4,86 ppm yang merupakan sinyal dua proton dari gugus metilen yang berikatan langsung dengan atom N. Proton-proton aromatik

unit isatin memberikan sinyal doublet pada δ 6,63 ($J=8$ Hz); dan 7,72 ppm ($J=2$ Hz) serta sinyal double doublet pada δ 7,59 ppm. Proton-proton aromatik gugus 4-bromobenzil memberikan dua sinyal doublet pada δ 7,18 ($J=8,4$ Hz) dan 7,48 ppm ($J=8,4$ Hz). Perbandingan data $^1\text{H-NMR}$ 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (**8**) hasil sintesis dengan 5-bromo-1-benzilindolin-2,3-dion (**16**) (Kumar dan Panneerselvam, 2013) dapat dilihat pada Tabel 4.1.



Gambar 4.3 Spektrum $^1\text{H-NMR}$ 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (**8**) hasil sintesis



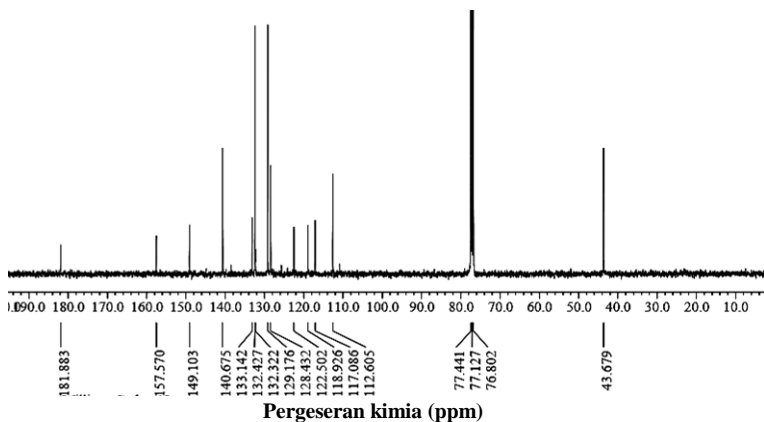
(16)

Tabel 4.1 Perbandingan data $^1\text{H-NMR}$ indolin-2,3-dion (8) hasil sintesis terhadap indolin-2,3-dion (16)

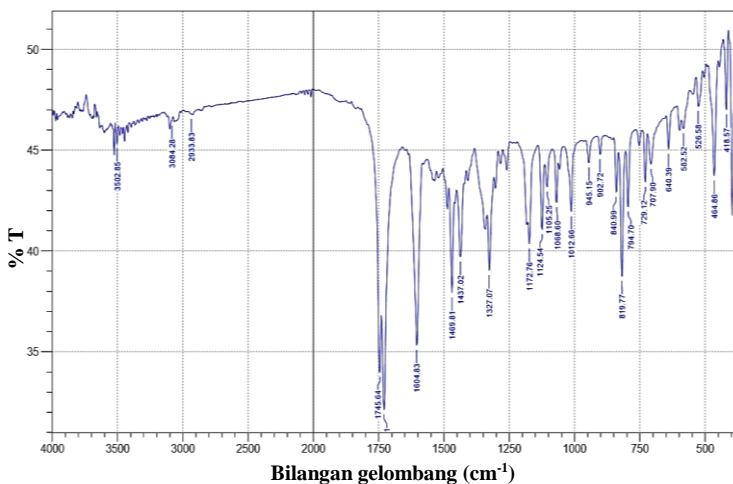
Proton	Pergeseran kimia (δ) (dalam ppm)	
	Indolin-2,3-dion (8) (dalam CDCl_3)	Indolin-2,3-dion (16) (dalam DMSO-d_6)
-CH₂-	4,86 (s, 2H)	4,91 (s, 2H)
ArH	6,63 (d, 1H, $J=8$ Hz) 7,18 (d, 2H, $J=8,4$ Hz) 7,48 (d, 2H, $J=8,4$ Hz) 7,59 (dd, 1H, $J=8,4$ Hz, $J=2$ Hz) 7,72 (d, 1H, $J=2$ Hz)	6,92 (d, 1H, $J=8$ Hz) 7,01-7,58 (m, 6H) 7,74 (d, 1H, $J=11,5$ Hz)

Identifikasi struktur hasil sintesis sebagai 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (8) diperkuat dengan spektrum $^{13}\text{C-NMR}$ (dalam pelarut CDCl_3) yang menunjukkan 14 sinyal sesuai dengan 14 jenis karbon sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.4. Dua karbon gugus karbonil memberikan sinyal pada pergeseran kimia 181,88 ppm untuk karbon C3 dan 157,57 ppm untuk karbon C2, sedangkan karbon gugus metilen menunjukkan sinyal pada pergeseran kimia 43,68 ppm. Adanya gugus karbonil diperkuat dengan serapan spektrum inframerah pada bilangan gelombang 1730 dan 1746 cm^{-1} sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.5. Karbon-karbon aromatik tersier memberikan sinyal pada pergeseran kimia 112,60; 128,43; 129,17; 132,42; dan 140,67. Karbon-karbon aromatik kuartener memberikan sinyal pada pergeseran kimia 117,08; 118,92; 122,50; 133,14; dan 149,10

ppm. Perbandingan data ^{13}C -NMR 5-bromo-1-(4-bromobenzil) indolin-2,3-dion (**8**) hasil sintesis terhadap 5-bromo-1-benzilindolin-2,3-dion (**16**) (Kumar dan Panneerselvam, 2013) dapat dilihat pada Tabel 4.2.



Gambar 4.4 Spektrum ^{13}C -NMR 5-bromo-1-(4-bromobenzil) indolin-2,3-dion (**8**) hasil sintesis



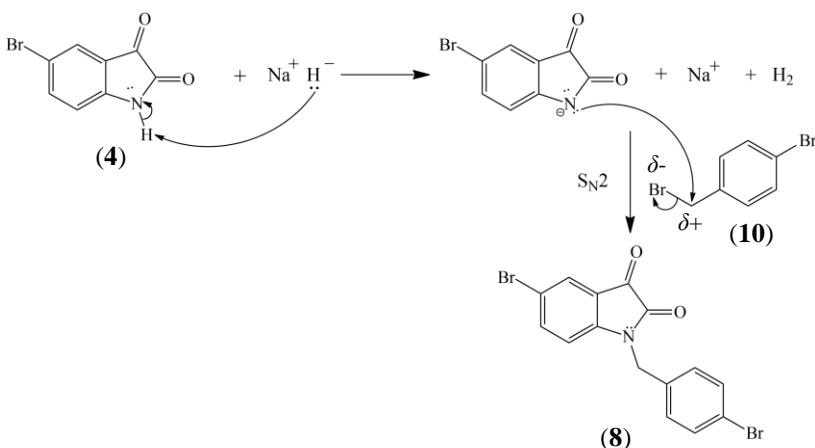
Gambar 4.5 Spektrum inframerah 5-bromo-1-(4-bromobenzil) indolin-2,3-dion (**8**) hasil sintesis

Tabel 4.2 Perbandingan data ^{13}C -NMR indolin-2,3-dion (**8**) hasil sintesis terhadap indolin-2,3-dion (**16**)

Karbon	Pergeseran kimia (δ) (dalam ppm)	
	Indolin-2,3-dion (8) (dalam CDCl_3)	Indolin-2,3-dion (16) (dalam $\text{DMSO}-d_6$)
-CH₂-	43,68	43,50
ArCH	112,60	111,06
	128,43	113,63
	129,17	115,55
	132,43	120,02
	140,67	127,18
		127,79
		129,10
		135,98
ArC	117,08	128,02
	118,92	140,09
	122,50	149,71
	133,14	135,67
	149,10	
C=O	157,57	158,40
	181,88	182,02

Sebagai kesimpulan, reaksi 5-bromoindol-2,3-dion (**4**) (0,23 gram; 1,02 mmol), 4-bromobenzil bromida (**10**) (0,26 gram; 1,04 mmol), natrium hidrida (0,043 gram; 1,79 mmol) dalam DMF anhidrat (15 mL) dihasilkan 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (**8**) berupa padatan jingga sebanyak 0,31 gram atau dengan rendemen 78% (perhitungan rendemen dapat dilihat pada Lampiran B.1). Mekanisme reaksi pembentukan 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (**8**) disarankan berlangsung sebagaimana mekanisme umum *N*-alkilasi yang berlangsung dalam dua tahap sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.6. Sintesis diawali dengan mereaksikan 5-bromoindol-2,3-dion (**4**) dengan natrium hidrida yang berperan sebagai basa sehingga terbentuk garam natrium 5-bromoindol-2,3-dion dan hasil

samping berupa gas hidrogen. Anion dari 5-bromoindol-2,3-dion (**4**) sebagai nukleofil yang lebih kuat, selanjutnya pada tahap kedua bereaksi dengan 4-bromobenzil bromida (**10**) melalui mekanisme reaksi S_N2 sehingga diperoleh 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (**8**).

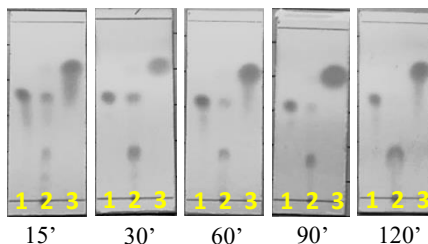


Gambar 4.6 Usulan mekanisme reaksi pembentukan 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (**8**)

4.2 Sintesis 5-Bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**9**)

Sintesis 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**9**) dilakukan dengan mereaksikan 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (**8**) dengan indola (**2**) dalam pelarut metanol pada suhu kamar selama dua jam dengan katalis asam sulfat. Reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT, dan memberikan hasil sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.7. Hasil pemantauan reaksi menunjukkan bahwa hasil reaksi telah terbentuk pada menit ke-15 yang ditandai dengan adanya noda yang mempunyai R_f berbeda dengan R_f 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (**8**) dan indola (**2**). Hasil pemantauan reaksi pada menit ke-30 sampai 90 menunjukkan bahwa noda 5-bromo-1-(4-

bromobenzil)indolin-2,3-dion (**8**) dan indola (**2**) semakin menipis, dan pada menit ke-120 kedua noda pereaksi telah hilang pada noda hasil reaksi. Hal ini menunjukkan bahwa reaksi telah berlangsung tuntas.



Keterangan:

1 = 5-Bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (**8**)

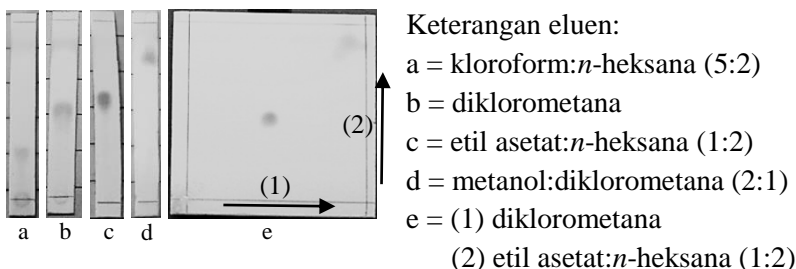
2 = Hasil reaksi

3 = Indola (**2**)

Eluen = n-heksan:etil asetat (3:1)

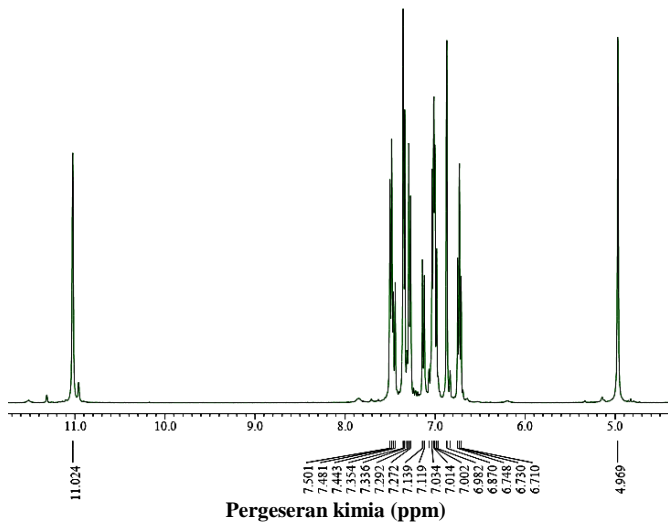
Gambar 4.7 Hasil pemantauan reaksi dengan KLT, sintesis senyawa 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**9**)

Hasil sintesis selanjutnya ditambah dengan air dingin dan ditempatkan ke dalam penangas es. Endapan yang terbentuk disaring, dicuci dengan air dingin, dan dikeringkan dalam desikator sehingga diperoleh padatan putih sebanyak 0,28 gram. Uji kemurnian hasil sintesis dengan KLT dan KLT dua dimensi menunjukkan noda tunggal yang mengindikasikan bahwa hasil sintesis sebagai senyawa murni, sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.8. Uji kemurnian hasil sintesis tersebut diperkuat dengan uji titik leleh yang menunjukkan titik leleh pada rentang 248-249°C. Senyawa dianggap murni dengan rentang titik leleh 1-2°C (Hart dkk, 2012).

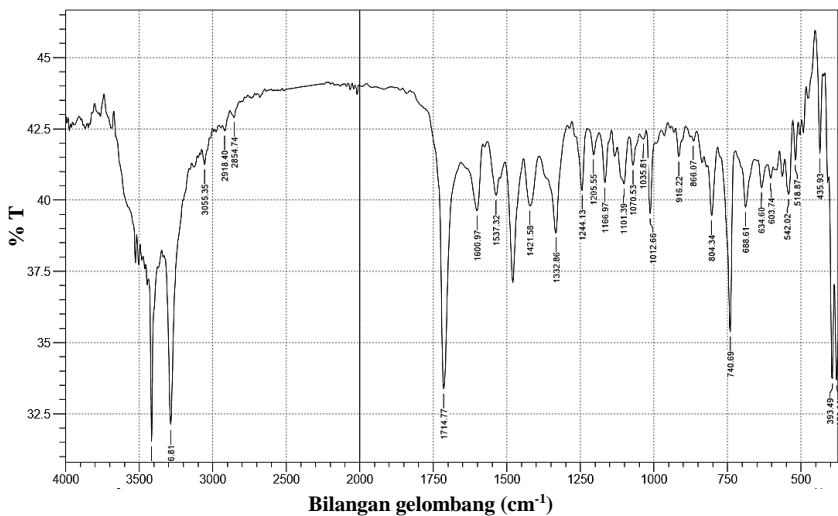


Gambar 4.8 Hasil uji kemurnian dengan KLT, 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**9**) hasil sintesis

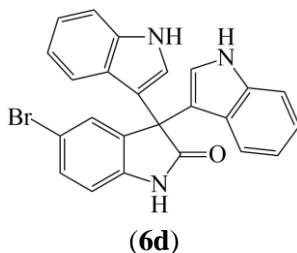
Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis dilakukan menggunakan spektrometer NMR (dalam pelarut DMSO- d_6) memberikan spektrum ^1H -NMR sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.9 yang sesuai dengan struktur 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**9**). Spektrum tersebut dengan jelas menunjukkan adanya sinyal proton gugus NH unit indola pada δ 11,02 ppm dan proton-proton gugus metilen memberikan sinyal singlet pada δ 4,97 ppm. Adanya gugus NH pada 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**9**) diperkuat dengan spektrum serapan inframerah sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.10 yang menunjukkan serapan pada bilangan gelombang 3416 dan 3287 cm^{-1} . Proton-proton aromatik memberikan sinyal triplet pada δ 6,73 ppm, sinyal singlet pada δ 6,87 ppm, dan sinyal double doublet δ 7,28 ppm. Proton aromatik pada struktur isatin memberikan sinyal doublet pada δ 7,13; 7,45; dan 7,49 ppm. Sedangkan proton aromatik substituen memberikan sinyal doublet pada δ 6,99 dan 7,02 ppm. Perbandingan data ^1H -NMR 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**9**) hasil sintesis terhadap 5-bromo-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**6d**) (Tayade dkk, 2015) dapat dilihat pada Tabel 4.3.



Gambar 4.9 Spektrum ^1H -NMR 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**9**) hasil sintesis



Gambar 4.10 Spektrum inframerah 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**9**) hasil sintesis

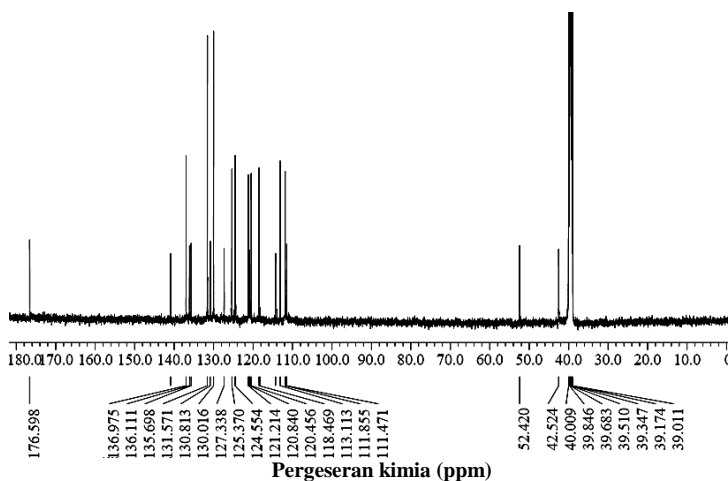


Tabel 4.3 Perbandingan data $^1\text{H-NMR}$ indolin-2-on (**9**) hasil sintesis terhadap indolin-2-on (**6d**)

Proton	Pergeseran kimia (δ) (dalam ppm)	
	Indolin-2-on (9) (dalam DMSO- d_6)	Indolin-2-on (6d) (dalam DMSO- d_6)
-CH₂-	4,97 (s, 2H)	-
ArH	6,73 (t, 2H, $J=7,6$ Hz) 6,87 (s, 2H) 7,00 (dd, 4H, $J=12,8$; 8 Hz) 7,13 (d, 1H, $J=8$ Hz) 7,28 (d, 2H, $J=8$ Hz) 7,35 (d, 3H, $J=7,2$ Hz) 7,45 (d, 1H, $J=8,4$ Hz) 7,49 (d, 2H, $J=8$ Hz)	6,81-6,86 (m, 2H) 6,88-6,91 (m, 2H) 6,98 (d, 1H, $J=8$ Hz) 7,04 (t, 2H, $J=8$ Hz) 7,25 (d, 2H, $J=8$ Hz) 7,31 (d, 1H, $J=2$ Hz) 7,35-7,41 (m, 3H)
N—H	11,02 (2H)	10,75 (s, 1H) 10,99 (s, 2H)

Spektrum $^{13}\text{C-NMR}$ 5-bromo-1-(4-bromo benzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**9**) (dalam pelarut DMSO- d_6) hasil sintesis menunjukkan 21 sinyal sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.11. Karbon gugus karbonil menunjukkan sinyal pada δ 176,60 ppm, sedangkan karbon C3 dan karbon gugus metilen masing-masing menunjukkan sinyal masing-masing pada δ 52,42 dan 42,52 ppm. Hal ini juga diperkuat dengan spektrum serapan inframerah sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.10 yang menunjukkan serapan pada bilangan gelombang 1715 cm^{-1} . Karbon-karbon aromatik tersier menunjukkan sinyal pada δ

111,86; 113,11; 118,47; 120,46; 121,21; 124,55; 125,37; 130,02; 131,57; dan 136,98 ppm. Karbon-karbon aromatik kuartener menunjukkan sinyal pada δ 111,47; 114,29; 120,84; 127,34; 130,81; 135,70; 136,11; dan 140,89 ppm. Perbandingan data ^{13}C -NMR 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**9**) hasil sintesis terhadap 5-bromo-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**6d**) (Tayade dkk, 2015) dapat dilihat pada Tabel 4.4.



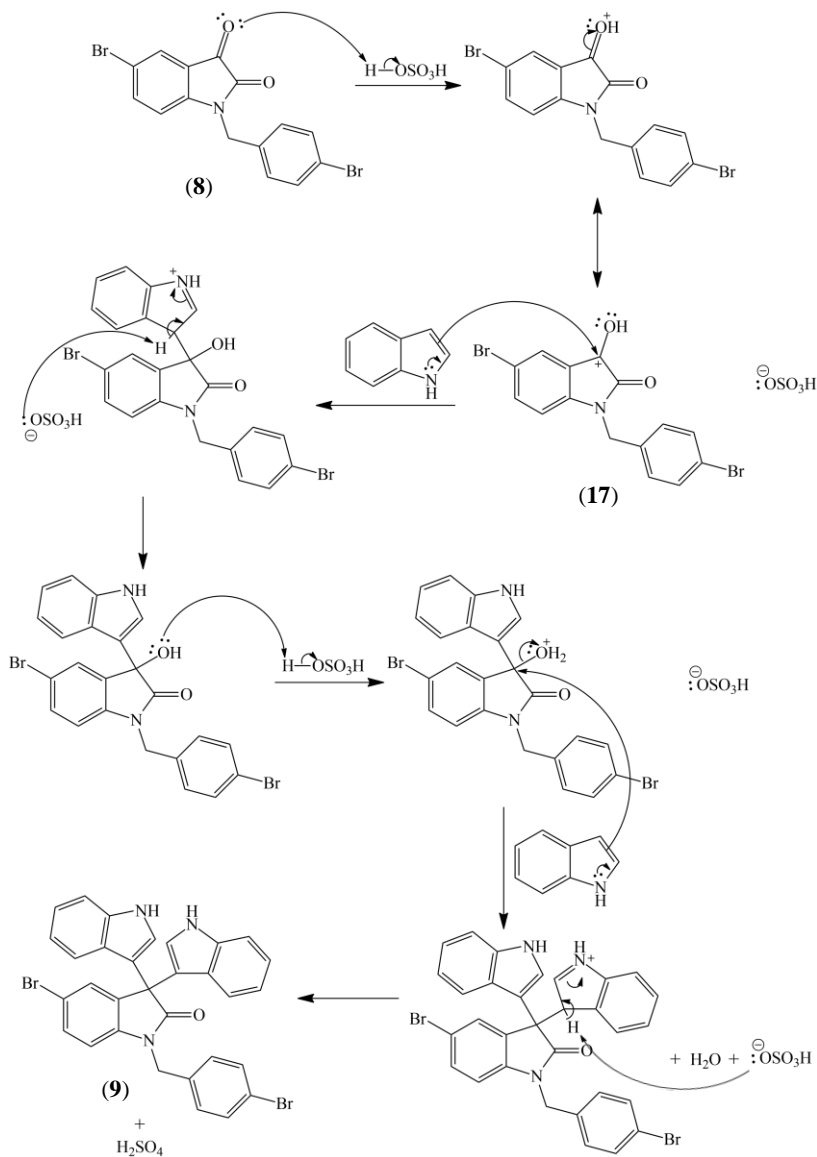
Gambar 4.11 Spektrum ^{13}C -NMR 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**9**) hasil sintesis

Sebagai kesimpulan, reaksi 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (**8**) (0,19 gram; 0,48 mmol), indola (**2**) (0,12 gram; 1,02 mmol) dalam metanol (15 mL) dengan katalis asam sulfat dihasilkan 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**9**) berupa padatan putih sebanyak 0,28 gram atau dengan rendemen 97% (perhitungan rendemen dapat dilihat pada Lampiran B.2). Mekanisme reaksi pembentukan senyawa 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**9**) disarankan berlangsung sebagaimana terlihat pada Gambar 4.12. Reaksi diawali dengan protonasi atom oksigen pada gugus

karbonil C3 5-bromo-1-(4-bromobenzil) indolin-2,3-dion (**8**) oleh katalis asam sulfat, yang selanjutnya sebagai elektrofil diserang indola (**2**) melalui reaksi substitusi elektrofilik sehingga terbentuk intermediet 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3-hidroksi-3-(indolil) indolin-2-on (**17**). Tahap selanjutnya terjadi protonasi atom oksigen pada gugus hidroksi C3 yang kemudian diikuti substitusi elektrofilik indola (**2**) sehingga terbentuk 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**9**) disertai dengan pelepasan air dan terbentuknya katalis asam sulfat.

Tabel 4.4 Perbandingan data ^{13}C -NMR indolin-2-on (**9**) hasil sintesis terhadap indolin-2-on (**6d**)

Karbon	Pergeseran kimia (δ) (dalam ppm)	
	Indolin-2-on (9) (dalam DMSO- d_6)	Indolin-2-on (6d) (dalam DMSO- d_6)
-CH ₂ -	42,52	-
C3	52,42	52,80
ArCH	111,86	111,66
	113,11	113,16
	118,47	118,36
	120,46	120,52
	121,21	121,00
	124,55	124,35
	125,37	125,47
	130,02	136,93
	131,57	
	136,98	
ArC	111,47	111,59
	114,29	113,51
	120,84	120,84
	127,34	127,33
	130,81	130,54
	135,70	140,64
	136,11	
	140,89	
-CO	176,60	178,31



Gambar 4.12 Usulan mekanisme reaksi pembentukan 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (9)

BAB V

KESIMPULAN

5.1 Kesimpulan

Penelitian yang dilakukan telah berhasil mendapatkan dua turunan 5-bromoindol-2,3-dion (**4**) berupa 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (**8**) dan 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**9**). Reaksi *N*-alkilasi 5-bromoindol-2,3-dion (**4**) dengan 4-bromobenzil bromida (**10**) dan natrium hidrida dalam *N,N*-dimetilformamida (DMF) anhidrat diperoleh 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (**8**) dengan rendemen 78%. Reaksi substitusi aromatik elektrofilik indola (**2**) dengan 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (**8**) dalam metanol dengan katalis asam sulfat diperoleh 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**9**) dengan rendemen 97%.

5.2 Saran

Uji aktivitas antikanker kedua senyawa 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (**8**) dan 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (**9**).

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

DAFTAR PUSTAKA

- Anggrianti, P. (2008). Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol 70% Buah Kemukus (*Piper cubeba* L.) terhadap Sel HeLa. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah. Surakarta.
- Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. (2013). Jakarta: Balitbang Kemenkes RI.
- Breitmaier, E. dan Voelter, W. (1987). *Carbon-13 NMR Spectroscopy: High-Resolution Methods and Applications in Organic Chemistry and Biochemistry*. New York: VCH Publisher, 1–19.
- Carey, F. A. (2000). *Organic Chemistry*, Edisi Keempat. New York: Mc Graw-Hill.
- da Silva, J. F. M., Garden, S. J., dan Pinto, A. C. (2001). The Chemistry of Isatins: a Review from 1975 to 1999. *J. Braz. Chem. Soc.*, Vol. 12, No. 3, 273—324.
- Diananda, R. (2009). Kanker Serviks: Sebuah Peringatan Buat Wanita. In: Diananda, R. *Mengenal Seluk-Beluk Kanker*. Yogyakarta: Katahari, 43—60.
- Fessenden. (1992). *Kimia Organik*, Edisi Ketiga. Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Gudipati, R., Anreddy, R. N. R., dan Manda, S. (2011). Synthesis, Characterization and Anticancer Activity of Certain 3-{4-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazole-2-yl)phenylimino}indolin-2-one Derivatives. *Sau. Pharm. J.*, Vol. 19, No. 3, 153—158.
- Hart, H., Craine, L. E., dan Har, D. J. (2003). *Kimia Organik*, Edisi Kesebelas. Jakarta: Erlangga.
- Hart, H., Craine, L. E., Har, D. J., dan Vinod. (2012). *Organic Chemistry: A Short Course*, Edisi Ketigabelas. Boston: Houghton-Mifflin.
- Husniati, dan Hanafi, M. (2010). Sintesis Senyawa Analog UK-3A dan Pengaruhnya terhadap Bioaktivitas In-vitro Antikanker

- Leukimia P-388. *Teknologi Indonesia*, Vol. 33. No. 1, 27—31.
- Inman, M. dan Moody, C. J. (2013). Indole Synthesis-Something Old, Something New. *Chem. Sci.*, Vol. 4, 29—41.
- Joule, J. A. dan Mills, K. (2000). *Heterocyclic Chemistry*, Edisi Keempat. England: Science Black Well.
- Kamal, A., Srikanth, Y. V. V., Khan, M. N. A., Shaik, T. B., dan Ashraf, Md. (2010). Synthesis of 3,3-Diindolyl oxyindoles Efficiently Catalyzed by FeCl₃ and Their in vitro Evaluation for Anticancer Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, Vol. 20, 5229—5231.
- Kobayashi, M., Aoki, S., Gato, K., Matsunami, K., Kurosu, M., dan Kitagawa, I. (1994). Trisindoline, a New Antibiotic Indole Trimer, Produced by a Bacterium of *Vibrio* sp. Separated from the Marine Sponge *Hyrtios altum*. *Chem. Pharm. Bull.*, Vol. 42, No. 12, 2449—2451.
- Kumar, R. V. dan Panneerselvam, D. P. (2013). Synthesis of Some Novel 1H-Indolin-2,3-dione Derivatives and Their Antimicrobial Activity. *Glob. J. Pharm. Edu. Res.*, Vol. 2, No. 1, 19—22.
- McMurry, J. (2008). *Organic Chemistry*, Edisi Ketujuh. Belmont: Thomson Brooks/Cole.
- Mustikasari, K., dan Santoso, M. (2013). 3,3'-Di(5,7-dibromoindol-3-il)-indolin-2-on: Sintesis dan Uji Sitotoksik terhadap Sel Kanker Kolon WiDr. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, Vol. 11, No. 2, 156—159.
- Pakravan, P., Kashanian, S., Khodaei, M. M., dan Harding, F. J. (2013). Biochemical and Pharmacological Characterization of Isatin and Its Derivatives: From Structure to Activity. *Pharmacol. Rep.*, Vol. 65, 313—335.
- Pavia, D., Lampman, G., dan Kriz, G. (2001). *Introduction to spectroscopy: A Guide for Student of Organic Chemistry*, Edisi Ketiga. New York: Thomson Learning.

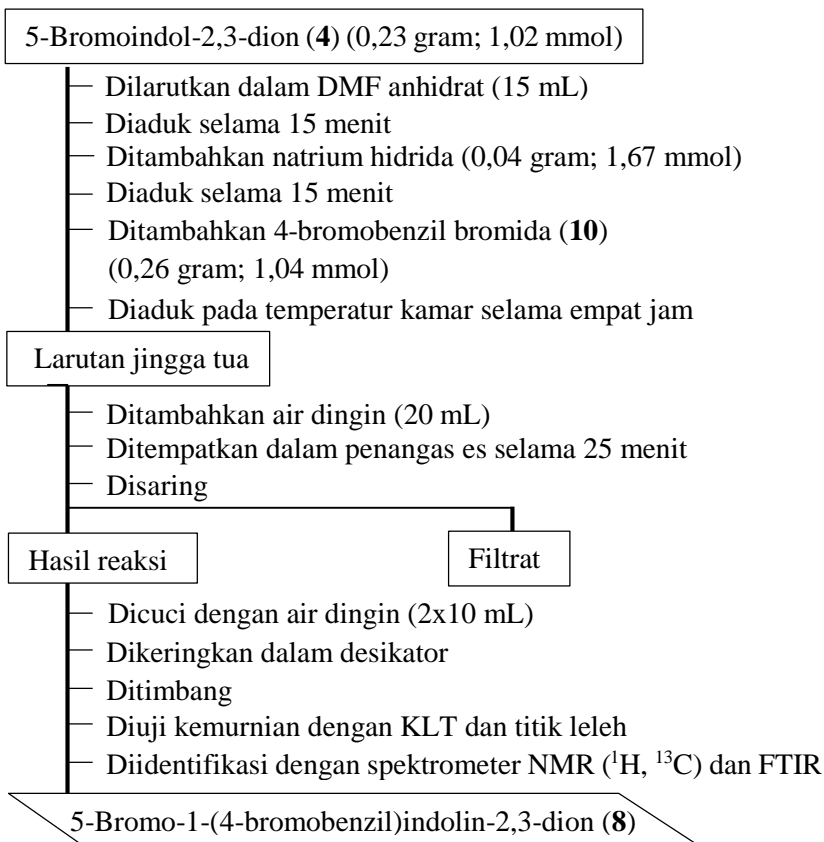
- Reddy, B. V. S., Rajeswari, N., Sarangapani, M., Prashanthi, Y., Ganji, R. J., dan Addlagatta, A. (2012). Iodine-catalyzed Condensation of Isatin with Indoles: A Facile Synthesis of Di(indolyl)indolin-2-ones and Evaluation of Their Cytotoxicity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, Vol. 22, 2460—2463.
- Tayade, Y. A., Patil, D. R., Wagh, Y. B., Jangle, A. D., dan Dalal, D. S. (2015). An Efficient Synthesis of 3-indolyl-3-hydroxy oxindoles and 3,3-di(indolyl)indolin-2-ones Catalyzed by Sulfonated β -CD as A Supramolecular Catalyst in Water. *Tetrahedron Lett.*, Vol. 56, 666—673.
- Teng, Y. O., Zhao, H. Y., Wang, J., Liu, H., Gao, M. L., Zhou, Y., Han, K. L., Fan, Z. C., Zhang, Y. M., Sun, H., dan Yu, P. (2016). Synthesis and Anti-cancer Activity Evaluation of 5-(2-carboxyethenyl)isatin Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, Vol. 112, 145—156.
- Sastrohamidjojo, H. (2014). *Kimia Organik Dasar*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Silverstein, R. M., Webster, F. X. dan Kiemle, D. J. (2005). *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, Edisi Ketujuh. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.
- Stewart, B. W., dan Wild, C. P. (2014). *World Cancer Report 2014*. Lyon: International Agency for Reasechers on Cancer.
- Sunaryati, S. S. (2011). *14 Penyakit Paling Sering Menyerang dan Mematikan*. Yogyakarta: Flash Books.
- Supratman, U. (2010). *Elusidasi Struktur Senyawa Organik*. Bandung: Widya Padjadjaran.
- Syam, S., Dewang, S., dan Abdullah, B. (2015). Analisis Dosis pada Paru-paru untuk Pasien Kanker Payudara dengan Treatment Sinar-X 6 MV. *Skripsi*. Jurusan Fisika, FMIPA, Universitas Hasanuddin Makassar.
- Vine, K. L., Locke, J. M., Ranson, M., Pyne, S. G., Bremner, J. B. (2007). In Vitro Cytotoxicity Evaluation of Some

- Substituted Isatin Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, Vol. 15, 931—938.
- Wang, G., Wang, J., Xie, Z., Chen, M., Li, L., Peng, Y., Chen, S., Li, W., dan Deng, B. (2017). Discovery of 3,3-di(indolyl)indolin-2-one as A Novel Scaffold for α -glucosidase inhibitors: In Silico Studies and SAR Predictions. *Bioorg. Chem.*, Vol 72, 228—233.
- Yoo, M., Choi, S. U., Choi, K. Y., Yon, G. H., Chae, J. C., Kim, D., Zylstra, G. J., dan Kim, E. (2008). Trisindoline Synthesis and Anticancer Activity. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, Vol. 376, 96—99.
- Ziarani, G. M., Moradi, R., dan Lashgari, N. (2015). Asymmetric Synthesis of Chiral 3,3-Disubstituted Oxindoles Using Isatin as Starting Material. *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 26, 517—541.

LAMPIRAN

LAMPIRAN A.1 SKEMA KERJA

A.1 Sintesis 5-Bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (8)



A.2 Sintesis 5-Bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (9)

5-Bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (8)
(0,19 gram; 0,48 mmol)

- Dilarutkan dalam metanol (15 mL)
- Ditambahkan indola (2) (0,12 gram; 1,02 mmol)
- Diaduk selama 5 menit
- Ditambahkan 2 tetes asam sulfat pekat
- Diaduk pada temperatur kamar selama dua jam
- Ditambahkan air dingin (20 mL)
- Ditempatkan dalam penangas es selama 25 menit
- Disaring

Hasil reaksi

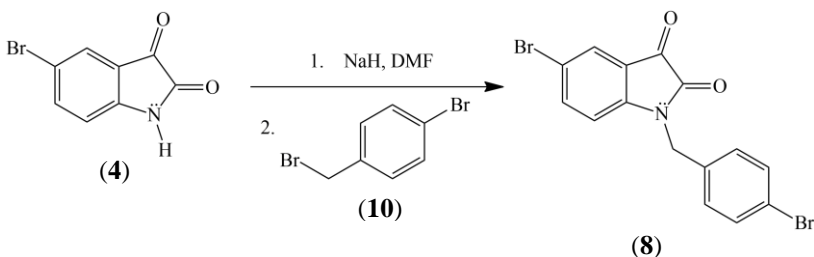
Filtrat

- Dicuci dengan air dingin (2x10 mL)
- Dikeringkan dalam desikator
- Ditimbang
- Diuji kemurnian dengan KLT dan titik leleh
- Diidentifikasi dengan spektrometer NMR (^1H , ^{13}C) dan FTIR

5-Bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (9)

LAMPIRAN B.1 PERHITUNGAN RENDEMEN HASIL SINTESIS

B.1 Sintesis 5-bromo-1-(4-bromobenzil)indolin-2,3-dion (8)



Diketahui:

Mr $C_8H_4O_2NBr$ (4) = 226,03 g/mol

Mr $C_7H_6Br_2$ (10) = 249,93 g/mol

Mr NaH = 23,99 g/mol

Mr $C_{15}H_9O_2NBr_2$ (8) = 395,05 g/mol

Perhitungan:

- Massa $C_8H_4O_2NBr$ (4) = 0,23 gram

$$\text{Mol } C_8H_4O_2NBr \text{ (4)} = \frac{0,23 \text{ gram}}{226,03 \text{ g/mol}} = 0,00102 \text{ mol} = 1,02 \text{ mmol}$$
- Massa $C_7H_6Br_2$ (10) = 0,26 gram

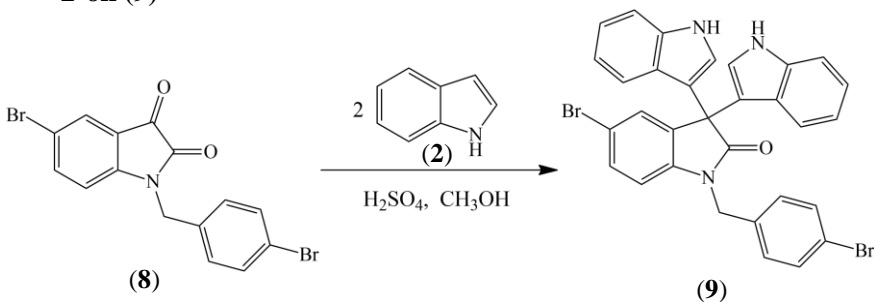
$$\text{Mol } C_7H_6Br_2 \text{ (10)} = \frac{0,26 \text{ gram}}{249,93 \text{ g/mol}} = 0,00104 \text{ mol} = 1,04 \text{ mmol}$$
- Massa NaH = 0,043 gram

$$\text{Mol NaH} = \frac{0,043 \text{ gram}}{23,99 \text{ g/mol}} = 0,00179 \text{ mol} = 1,79 \text{ mmol}$$
- Mol $C_{15}H_9O_2NBr_2$ (8) = 1,02 mmol = 0,00102 mol

Massa $C_{15}H_9O_2NBr_2$ (8) = 0,00102 mol x 395,05 g/mol = 0,40 gram

$$\begin{aligned}\text{Rendemen} &= \frac{\text{Massa hasil sintesis}}{\text{Massa teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{0,31 \text{ gram}}{0,40 \text{ gram}} \times 100\% = 78\%\end{aligned}$$

B.2 Sintesis 5-bromo-1-(4-bromobenzil)-3,3-di(indolil)indolin-2-on (9)



Diketahui:

Mr $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_2\text{NBr}_2$ (8) = 395,05 g/mol

Mr $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}$ (2) = 117,15 g/mol

Mr $\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{ON}_3\text{Br}_2$ (9) = 611,34 g/mol

Perhitungan:

a. Massa $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_2\text{NBr}_2$ (8) = 0,19 gram

$$\begin{aligned}\text{Mol } \text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_2\text{NBr}_2 \text{ (8)} &= \frac{0,19 \text{ gram}}{395,05 \text{ g/mol}} \\ &= 0,00048 \text{ mol} = 0,48 \text{ mmol}\end{aligned}$$

b. Massa $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}$ (2) = 0,12 gram

$$\begin{aligned}\text{Mol } \text{C}_8\text{H}_7\text{N} \text{ (2)} &= \frac{0,12 \text{ gram}}{117,15 \text{ g/mol}} \\ &= 0,00102 \text{ mol} = 1,02 \text{ mmol}\end{aligned}$$

c. Mol $\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{ON}_3\text{Br}_2$ (9) = 0,48 mmol = 0,00048 mol

$$\begin{aligned}\text{Massa } \text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{ON}_3\text{Br}_2 \text{ (9)} &= 0,00048 \text{ mol} \times 611,34 \text{ g/mol} \\ &= 0,29 \text{ gram}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Rendemen} &= \frac{\text{Massa hasil sintesis}}{\text{Massa teoritis}} \times 100\% \\
 &= \frac{0,28 \text{ gram}}{0,29 \text{ gram}} \times 100\% = 97 \%
 \end{aligned}$$

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

RIWAYAT PENULIS



Penulis memiliki nama lengkap Nur Pasca Aijijiyah. Lahir di Surabaya 22 Oktober 1996, merupakan putri pertama dari pasangan Bapak Suhadi, SH. dan Ibu Dra. Rinurwati, M.Si. Penulis telah menempuh pendidikan formal di SDN Klampis Ngasem I/246 Surabaya, MTs PPMI Assalaam Surakarta, dan MAN 3 Malang. Penulis mengikuti seleksi SBMPTN pada tahun 2014, dan diterima di Departemen Kimia, Fakultas Ilmu Alam, Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya dengan Nomor Registrasi Pokok 1414100068.

Penulis memiliki ketertarikan terhadap kegiatan yang berkaitan dengan bidang sosial. Selama menjadi mahasiswa, penulis pernah bergabung dalam kegiatan pengabdian masyarakat yakni ITS Mengajar pada tahun 2014. Penulis pernah bergabung dalam departemen sosial HIMKA ITS selama dua periode kepengurusan. Penulis pernah lolos pendanaan PKM PE pada tahun 2017. Penulis juga menjadi salah satu pemandu FMIPA mulai tahun 2014. Selain itu, penulis pernah melakukan kerja praktik di PT. Semen Gresik Tuban pada bagian pengendalian proses. Ketertarikan penulis dalam bidang kimia organik mengantarkan penulis untuk melakukan penelitian tugas akhir di Laboratorium Kimia bahan Alam dan Sintesis dengan topik sintesis senyawa antikanker dibawah bimbingan dan arahan Prof. Mardi Santoso, Ph.D. (tsv09@yahoo.com). Penulis dapat dihubungi melalui nomor 085331773845 atau email ichapasca@gmail.com.

“Halaman ini sengaja dikosongkan”